

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Jena

(Direktor: Prof. Dr. Veil, Referent Prof. Dr. Veil)

Die Klinik der perniziösen Anämie

dargestellt nach der statistischen Übersicht über die in den
Jahren 1926/1927 beobachteten und behandelten Fälle von
perniziöser Anämie an der Medizinischen Klinik zu Jena

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung

der Doktorwürde in der gesamten Medizin einer hohen Medizinischen Fakultät
der Thüringischen Landesuniversität Jena

Vorgelegt von

Schaja Buschansky

aus Wilna

Jena 1928

Gedruckt in der Buchdruck-Werkstätte G.m.b.H., Jena

**Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Thüringischen Landesuniversität Jena.**

Gutachter: Prof. Dr. W. Veil.

Jena, den 28. September 1928.

**Prof. Dr. Spiethoff,
z. Zt. Dekan.**

**Ich versichere hierdurch an Eidesstatt, daß ich mich bei An-
fertigung der vorliegenden Arbeit keinerlei unerlaubter Hilfs-
mittel bedient habe.**

Jena, im Mai 1928.

**Schaja Buschansky
cand. med.**

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

An der Medizinischen Klinik Jena wurden seit dem 1. Oktober 1926 achtzehn Fälle von perniziöser Anämie beobachtet und behandelt, was 0,6 Proz. des gesamten klinischen Materials der Berichtszeit ausmachte. Davon wurden zwei Patienten in die Klinik zur Begutachtung überwiesen und zwei Fälle sind zurzeit noch in Behandlung, die noch nicht abgeschlossen ist. Diese Fälle wurden auch zu dieser Arbeit herangezogen, aber bei der Besprechung der Therapie sind sie nicht berücksichtigt worden.

Aus anderen Kliniken sind folgende Zahlen und Prozentsätze veröffentlicht:

Lazarus fand, daß die perniziösen Patienten in seinem Krankematerial in den Jahren 1887—1898 mit 0,2 Proz. vertreten waren.

Silbermann berichtet aus der Königsberger Klinik über 118 Fälle in Ostpreußen von 1899—1918 und glaubt, daß die perniziöse Anämie dort besonders häufig auftrate.

Aus der hiesigen Klinik berichtet *Makarow* 1912 über 29 Fälle innerhalb von 17 Jahren.

Kulcke fand am Krankenhaus Dresden-Johannstadt im Jahre 1922 0,56 Proz. perniziöser Fälle, und *Denecke* berichtet aus der Marburger Klinik 1927 über 50 Fälle innerhalb von 7 Jahren.

Aus diesen statistischen Angaben geht aber hervor, daß die perniziöse Anämie recht häufig vorkommt, daß sie aber gerade in Jena eine besonders große Rolle spielt. Es mag dabei offen bleiben, ob dies nur von den tatsächlichen Verhältnissen herrührt oder ob die Verfeinerung der Diagnostik die Zahl in Jena gegenüber älteren Statistiken vergrößert. Letztere Ansicht vertritt z. B. auch

Morawitz. Er glaubt, daß die Häufigkeit des Auftretens dieser Krankheit nicht auf eine wirkliche Zunahme der Krankheitsfälle zurückzuführen sei, sondern die Fortschritte auf dem Gebiete der Diagnostik haben die Erkenntnis der Krankheit schon in einem früheren Stadium ermöglicht.

Andere Autoren glauben, daß nicht bloß die diagnostische Vervollkommenung, sondern auch andere Faktoren, wie örtlich-klimatische, sowie Kriegs- und Nachkriegszeit eine nicht geringere Rolle spielen.

Levin und *Laadd* weisen in einer Abhandlung von 150 Fällen von perniziöser Anämie darauf hin, daß Italiener, Russen, Deutsche weniger befallen werden als Amerikaner, Kanadier, Irländer, Engländer, Schweden und Dänen. Auch die verschiedenen Gebiete Deutschlands zeigen verschiedene Häufigkeit dieser Krankheit. So bemerkt z. B. *Curschmann*, daß Rheinhessen reich an perniziöser Anämie sei. *Silbermann* berichtet über häufiges Vorkommen in Ostpreußen, während *Birch-Hirschfeld* seltenes Auftreten der Krankheit in München beobachtet.

v. Schilling und auch andere glauben, daß mannigfache Schädigung der Kriegs- und Nachkriegszeit in allen Gegenden und Bevölkerungsschichten als vermehrt auslösender Faktor bei perniziöser Anämie wirksam waren.

In bezug auf die Geschlechter verteilen sich unsere Fälle folgendermaßen:

10 männliche Kranke = 55,5 Proz. und 8 weibliche Kranke = 44,5 Proz.; bei uns ist also das männliche Geschlecht mit einer größeren Zahl vertreten.

J. Caar fand 70 Proz. Männer und 30 Proz. Frauen, *Hurter* 71 Proz. Männer und 29 Proz. Frauen. Unter dem Material von *Neumann* befanden sich 60 Proz. Männer und 40 Proz. Frauen. *Alder* glaubt, daß Männer und Frauen gleich häufig befallen werden. Nach *Lazarus*, *Morawitz* und *Kulcke* dagegen erkrankten Frauen viel häufiger an perniziöser Anämie als Männer.

Verteilen wir unsere Fälle nach dem Alter, so finden wir in den ersten zwei Lebensjahrzehnten keinen Fall, im dritten eine Frau = 5,5 Proz., im vierten drei Fälle = 16,7 Proz., davon 33,2 Proz. Frauen und 66,6 Proz. Männer, im fünften Lebensjahrzehnt sieben Fälle = 38,9 Proz., davon 28,6 Proz. Männer und 71,4 Proz. Frauen, im sechsten Lebensjahrzehnt fünf Fälle = 27,8 Proz., davon ganze 100 Proz. Männer und im siebenten Jahrzehnt zwei Fälle = 11,1 Proz., davon ein Mann und eine Frau.

Wir ersehen daraus, daß die überwiegende Zahl der Männer im fünften bis sechsten Dezennium erkrankten, während die Frauen im vierten bis fünften Dezennium von dieser Krankheit befallen waren. Der jüngste Patient war bei uns 29 Jahre alt und der älteste 71 Jahre. *Kulcke* fand einen Fall mit nur 16 Jahren und einen mit 76 Jahren. *Curschmann* betont, daß die Biermersche Anämie keineswegs eine Krankheit des mittleren Alters sei, sondern daß sie auch im Senium nicht selten aufträte.

Wenn wir weiter anamnestisch die angegebenen Fälle verfolgen, so können wir feststellen, daß bei allen die Aetiologie gänzlich unbekannt ist. Objektiv und subjektiv findet man nichts, was eine Klarheit über die Aetiologie unserer Fälle schaffen kann. Eine Häufung früherer Erkrankungen, die die perniziöse Anämie bedingen konnte — besonders Magen-Darmstörung —, bestand nicht. Wenn in der Vorgeschichte z. B. chronische Sepsis oder Lues oder die Schädlichkeiten der Kriegszeit, etwa die Gasvergiftung, erwähnt wurde, so können wir auch in diesen Fällen die Aetiologie nicht als bekannt bezeichnen, höchstens als begünstigendes Moment. Wir können also alle unsere Fälle mit großer Bestimmtheit zu der reinen perniziösen Anämie, die durch *Birch-Hirschfeld* als *kryptogenetische* bezeichnet wurde, rechnen.

Die Krankheitsbilder, die unsere Patienten darboten, zusammenfassend, können wir einmal die Symptome, die frühzeitig und häufig auftreten und zweitens die Symptome, die später im Laufe der Krankheit in Erscheinung getreten sind, unterscheiden. Von den frühzeitigen Symptomen und Vorboten der Krankheit, die zwischen 7 Wochen und 2 Jahren vorausgingen, gehören in erster Linie die Angaben über allgemeine Schwäche, Mattigkeit, Schwindelgefühle; weiter treten in den Vordergrund gastrointestinale Erscheinungen, Appetitlosigkeit, Erbrechen und Durchfälle, die auch mit Obstipation kombiniert waren. Sehr häufig traten die Veränderungen an der Zungenspitze und den Rändern auf, die zuerst von *Hunter* als Glossitis erkannt wurde; ferner Atrophie der Zungenpapillen, auf die schon *Knud Faber* aufmerksam machte.

Es wurden an unseren Fällen dreizehnmal = 72,2 Proz. *Huntersche* Glossitis und zehnmal = 55,5 Proz. Zungenatrophie beobachtet.

Levin und *Laadd* fanden unter 107 Fällen mit Biermersche Anämie bloß 10 Proz. normale Zunge.

Strieck fand unter seinen Fällen 91 Proz. von Glossodynie, *Denecke* und *Bingel* fanden unter 50 Fällen 13 Patienten mit *Hunterscher* Glossitis.

Die Zungenbeschwerden äußern sich meistens folgendermaßen: Die Zungenspitze ist schmerzhaft gerötet, an der Oberfläche bilden sich aphthenähnliche Effloreszenzen, außerdem sehen die Papillen filiformis und fusiformis glatt und atrophisch aus.

Trotzdem diese Erscheinung in manchen Fällen fehlt, bleibt sie doch ein sehr wertvolles Frühsymptom bei perniziöser Anämie.

Ein Spiegelbild zu dieser Veränderung der Zungenschleimhaut bietet Atrophieerscheinungen der Magen-Darmschleimhaut mit Untergang des sezernierenden Drüsenepithels. Die Folge davon ist die Saftlosigkeit des Magens (*Achylia gastrica*). Unter unserem Material konnten wir in allen 18 Fällen = 100 Proz. diesen Befund erheben, wenn auch der Appetit nicht immer beeinträchtigt war und Erbrechen und Aufstoßen manchmal fehlten. *Lewin* und *Laadd* fanden nur in 3 Proz. aller Fälle Anwesenheit von freier HCl. *J. Caar* beobachtete unter seinem Material in 93 Proz. Fehlen von freier HCl., *Kuttner* findet nur bei 9,2 Proz. der Fälle das Fehlen der Achylie.

Martius beobachtete zuerst einen Mangel an HCl. im Magen und behauptete, daß dies ein recht häufiges Zeichen für perniziöse Anämie sei. Nach neueren Forschungen, die besonders durch fraktionierte Magenausheberung nach *Ehrenreich*, *Lantz*, *Sahli*, *Seiler*, *Ehrmann* und *Heilmeyer* ermöglicht wurde, handelt es sich nicht nur um Anazidität, sondern um vollständige *Achylia gastrica* und es wurde dieses Symptom in den Vordergrund des Krankheitsbildes gerückt. So wird bei einer *Achylia gastrica* selbst dann eine perniziöse Anämie vermutet, wenn das Blutbild noch vollständig uncharakteristisch ist. *Weinberg* betont, daß durch die Veränderung des Blutbildes sich die Diagnose ermöglichen läßt, eine ausschlaggebende Rolle scheint aber die *Achylia gastrica* zu haben.

Morawitz steht auf dem Standpunkt, daß es ohne *Achylia gastrica* keine perniziöse Anämie gäbe, indem er in seiner Arbeit (1922) betont, daß die *Achylia gastrica* ein so regelmäßiger Befund bei der perniziösen Anämie sei, daß ein Auftreten von freier HCl. bei einer Anämie die Diagnose einer perniziösen mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließe.

Nicht selten kann man bei perniziöser Anämie kariöse Zähne finden, so z. B. konnten wir das unter unserem Material bei 33,3 Proz. der Fälle konstatieren.

Ein sehr wertvolles objektives Symptom, das konstant und frühzeitig auftritt, ist die strohgelbe subikterische Verfärbung der Haut, nicht selten sind auch die Skleren mitinbegriffen. Es wurden bei uns 17 Fälle = 94,4 Proz. mit dieser charakteristischen Verfärbung beobachtet.

Strieck fand sie bei 62 Proz. seiner Fälle.

Diese Verfärbung der Haut und Skleren beruht auf dem erhöhten Blutzerfall, dementsprechend konnten wir in dem überwiegenden Teil der Fälle Urobilin und Urobilinogen im Harn feststellen. Vor allem aber ist eine Gesamterhöhung des Farbstoffgehaltes des Urins zu beobachten. Wir besitzen einen komplexen und zugleich quantitativen Ausdruck dafür in einer neuen photometrischen Methode (Stufenphotometer, Zeiss). Unter Berücksichtigung des spezifischen Gewichtes läßt sich damit ein reduzierter Farbwert des Harns (F_0) ermitteln. Diese neue, von *Veil* und *Heilmeyer* ausgearbeitete Methode, die im Gegensatz zu früheren Untersuchungen des Farbstoffgehaltes des Urins ihre Gesamtheit ausdrückt, hat für die sichere Diagnose der perniziösen Anämie große Bedeutung. Die Mehrzahl unserer Fälle zeigt eine deutliche F_0 -Erhöhung (normale Werte 0,7—1,9). Auf dieses Symptom hat zuerst Professor *Veil* mit Nachdruck hingewiesen. Die Methode ist im Laufe des Jahres 1927 entstanden und kann daher für diese Statistik noch nicht genau verwendet werden.

Was jene Symptome anbelangt, die im Laufe der Erkrankung und nicht so regelmäßig wie die vorher genannten auftreten, so sind folgende zu nennen: zunächst Milztumor; von manchen Autoren wurde auf diese große Häufigkeit hingewiesen. Wir konnten unter unseren Fällen bei 10 Patienten = 55,5 Proz. eine leichte Milzvergrößerung, sei es perkutorisch, sei es palpatorisch feststellen. Ferner wurden in 6 Fällen = 33,3 Proz. Lebervergrößerung sicher nachgewiesen. Endlich beobachteten wir bei unseren Patienten häufig die verschiedensten zerebralen und nervösen Erscheinungen, die auf organischer Schädigung des Zentralnervensystems zurückzuführen sind. So z. B. waren sechsmal = 33,3 Proz. Parästhesie, vereint mit gesteigerten Reflexen. Drei schwere Fälle zeigen neben der Parästhesie und Parese noch tabesähnliche Ataxien. Bei 3 Patienten wurden Hautanästhesien festgestellt. In 2 Fällen waren Romberg und Babinski positiv. Blasen- und Mastdarmstörungen konnten wir zweimal beobachten. *J. Caar* fand unter 148 Fällen 26 mit nervösen Symptomen und *Kuttner* hat in 30 Proz. seiner Fälle objektive Veränderungen des Nervensystems festgestellt. *Strümpel* glaubt, daß es sich bei jeder schweren Anämie um kombinierte Systemerkrankungen handelt. Also, die bisher genannten Erscheinungen können als direkte Symptome der perniziösen Anämie bezeichnet werden.

Es folgt noch eine kleine Anzahl mit indirekten Symptomen: Die Erscheinungen seitens des Herzens, der Respirationsorgane, der Netzhaut und Temperatursteigerung. Das Herz war in 5 Fällen mäßig verbreitert, die Herzaktion in manchen Fällen ziemlich

stark beschleunigt. In 12 Fällen = 72,2 Proz. hörte man an allen Ostien laute systolische Geräusche, die am stärksten an der Herzspitze wahrzunehmen waren. Hier handelt es sich um sogenannte anämische Geräusche. In 3 Fällen = 16,6 Proz. wurde eine Bein-schwellung beobachtet, die als Folge von Zirkulationsstörungen anzusehen ist. Von Respirationsstörungen konnte man nicht viel feststellen, was auf die perniziöse Anämie zu beziehen wäre. In 4 Fällen = 22,2 Proz. wurde eine Veränderung des normalen Lungenbefundes gefunden, unter welchem zweimal Bronchopneumonie, einmal Emphysem und einmal Lungenzirrhose waren. Jedoch waren das nie zufällige Komplikationen, die von anderen Krankheiten abhängig waren. Die perniziöse Anämie wurde in 3 Fällen = 16,6 Proz. von den Netzhauterkrankungen begleitet, die große Aehnlichkeit mit denselben bei Leukämie aufweisen. Man sah in 2 Fällen eine auffallende Blässe des Farbtons der Papille und in einem Fall fanden sich Retinalblutungen.

Symptome der innersekretorischen Störungen waren nicht zu finden.

Bei Anaemie perniciosa kommt häufig noch Temperatursteigerung vor. In 13 Fällen konnten wir eine Temperatur über 37,5 Grad beobachten. Unter diesen hatten 5 Fälle 37,5—38 Grad und 8 Fälle 38—39 Grad. Den Fieberverlauf konnte man nicht als typisch ansehen. Ueber die Entstehung des Fiebers kann man nichts Sicheres sagen. *Morawitz* glaubt, daß es durch die Zerstörung der roten Blutkörperchen bedingt ist, daß die Stomata der Erythrozyten pyrogene Stoffe enthalten, während man bakterielle Infektionen in den meisten Fällen ausschließen dürfe. Er betont weiter, daß die Verschlechterung des Blutbefundes mit einer Steigerung des Fiebers einhergeht. *Naegeli* ist der Meinung, daß das Fieber mit dem toxischen Eiweißzerfall und der Blutveränderung nicht parallel geht.

Zum Schluß der Schilderung der objektiven Symptome möchte ich hier tabellarisch die wichtigsten zusammenfassen:

Tabelle I.

Symptome	Glossitis Hunteri	Achylia gastrica	Störungen des Zentral- nervensyst.	Subikter. Hautverf.	Milz- vergröß.	Diazo R. ind. +
Zahl der Fälle	13	18	6	17	10	13
Prozent- Satz	72,2	100	33,3	94,4	55,5	72,2

Wir gehen jetzt zur Betrachtung des Blutstatus unserer Patienten über. Unter unserem Material konnten wir in 44,4 Proz. der Fälle die Veränderung der Form der roten Blutkörperchen im Sinne von *Eichhorst* und *Quincke*, die sie zuerst beobachtet haben und als Anisozytose, Mikrozytose, Poikylozytose, Polychromasie usw. bezeichneten, finden. In 55,5 Proz. der Fälle sahen wir deutliche Regenerationsbilder in Form der Megaloblasten, Megalozyten, Normoblasten und basophil-punktierte Erythrozyten¹⁾.

Durch das Auftreten von diesen Zellen mit ihrer kernhaltigen Vorstufe haben *Ehrlich*, *Naegeli* und *v. Norden* das Blutbild der perniziösen Anämie charakterisiert. Und *Ehrlich* hat daraus die „megaloblastische Degeneration des Knochenmarkes als einen Um- oder Rückschlag in den Embryonalzustand“ erkannt¹⁾.

83,7 Proz. der Fälle zeigen deutliche Verminderung des Hämoglobins und der Erythrozyten. (Näheres s. u. im Diagramm.) Der niedrigste Erythrozytenwert war in einem Fall mit 460 000, während *Naegeli* einen Fall mit 138 000, *Quincke* mit 143 000 und *Ziegler* mit 110 000 beobachtet haben¹⁾.

Wenn wir den Farbenindex beobachteten, so stellte sich heraus, daß bloß in 2 Fällen F. I. mit normalem Wert und in einem Fall mit geringerem Wert waren, in allen übrigen Fällen wurde der F. I. höher als normal. (Normaler Wert des F. I. = 1—1,2.)

Auf die Steigerung des F. I. haben zuerst *Quincke*, *Hayem* und *Laasch* aufmerksam gemacht und erklären diese durch das Auftreten Hgb-reiche Megalozyten¹⁾.

Die Gesamtblutmenge haben wir an unseren Fällen nicht bestimmt. *Zadeck* und seine Mitarbeiter glauben auf Grund der kolorimetrischen Blutmengenbestimmung, daß die Blutmenge bei perniziöser Anämie auch in schweren Stadien nicht wesentlich verringert ist.

Die Plasamenge ist relativ stark vermehrt, dadurch wird der Eiweißgehalt des Serums, spezifisches Gewicht und Trockenrückstand des Gesamtblutes vermindert.

Die Viskosität des Serums kann nach *Naegeli* trotz der Anwesenheit von Megaloblasten und Megalozyten sehr sinken, bis 1,45, was durch die Eiweißverarmung bedingt ist. In 88,8 Proz. unserer Fälle stellten wir das Auftreten von goldgelber Färbung des Serums fest. Schon *Syllaba*¹⁾ lenkte seine Aufmerksamkeit auf dieses bedeutende diagnostische Merkmal des Blutbefundes, das nur weitgehende Remissionen zum Schwinden bringen. Die Entstehung dieser Farbe ist bedingt durch Bilirubin, das im

1) Zit. nach *Naegeli*.

Serum vermehrt enthalten ist. *Hymans van den Bergh* ¹⁾ unterscheidet diesen Farbstoff des Serums, der auf Grund der Bluthämolyse entstanden ist, von der des ikterischen Serums durch die *Ehrlichsche* Diazoreaktion, indem bei der ersteren die Probe nur in Alkoholextrakt des Serums indirekt positiv auftritt, während sie bei Stauungsikterus schon im natürlichen Serum direkt positiv ausfällt. Nach den neuesten Forschungen (*v. d. Bergh, Lepehne, Thannhauser, Andersen* u. a.) beruhen diese Unterschiede auf rein quantitativen Differenzen der Bilirubinmenge, indem nämlich die direkte Diazoreaktion bei einer gewissen Anzahl von Bilirubineinheiten positiv wird. Normaler Bilirubingehalt des Serums von 0,6 BiE. ist bei der perniziösen Anämie auf 3—5 BiE. erhöht, dagegen finden wir bei Stauungsikterus noch viel höhere Werte ²⁾. Die Konstanz des Auftretens dieser Symptome konnten wir auch unter unserem Material feststellen. So ist in 12 Fällen = 66,6 Proz. im Blutserum Diazoreaktion indirekt positiv ausgefallen und in 7 untersuchten Fällen schwankt bei 5 Fällen der Gehalt an Bilirubin zwischen 3—5 BiE.

Die folgenden Diagramme sollen uns eine Uebersicht über die Häufigkeit der Schwankungen von Hämoglobin, Erythrozyten, F. I. und die Veränderung des weißen Blutbildes veranschaulichen.

(Siehe Diagramme Seite 13 und 14.)

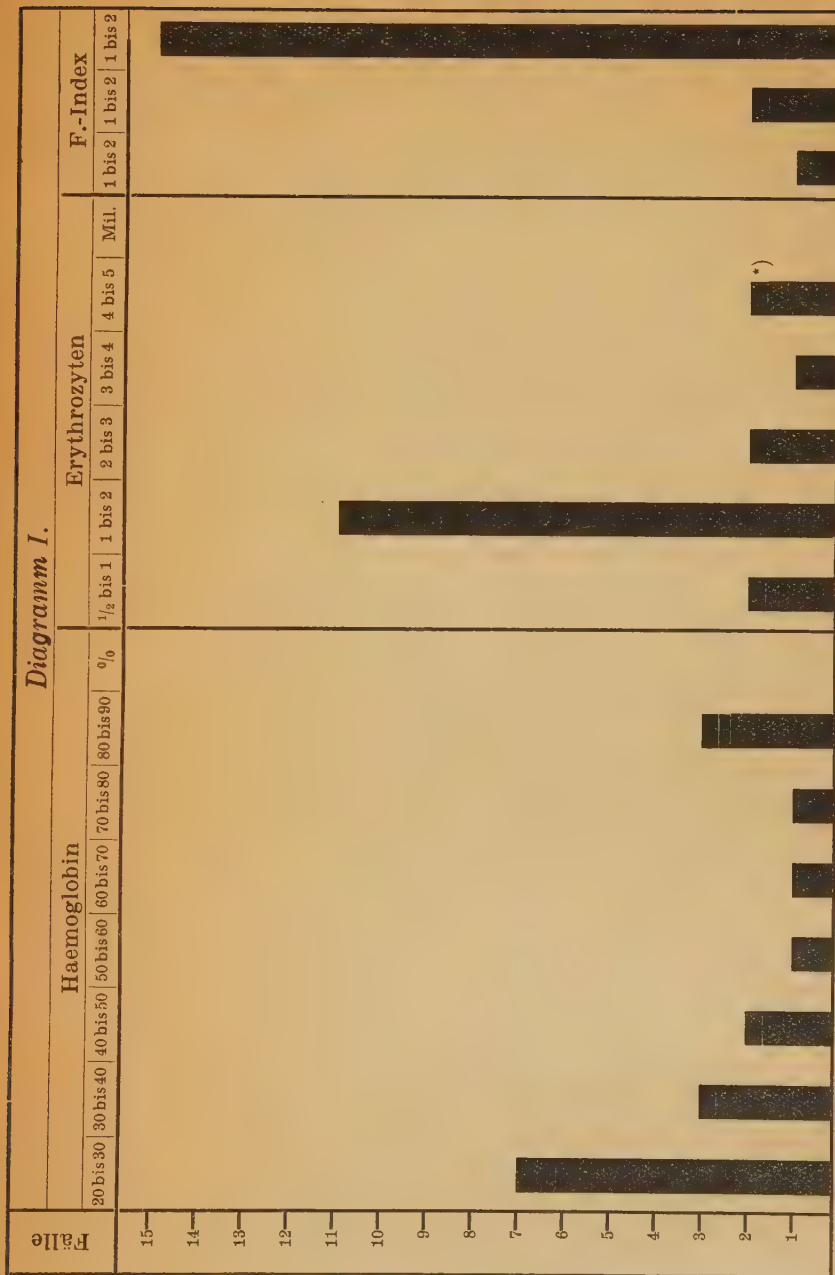
Wie das Diagramm II ergibt, ist auch Leukopenie kein seltenes Symptom bei perniziöser Anämie. Dies hat *Ehrlich* zuerst hervorgehoben. Fast in 72,2 Proz. besteht eine ausgesprochene Verminderung der Leukozyten. Nach dem Blutbild derselben konnten wir feststellen, daß die neutrophilen polymorphkernigen Zellen in 83,7 Proz. der Fälle eine Verminderung zeigen. In 77,7 Proz. fanden wir eine relative Lymphozytose und in 50 Proz. der Fälle Vermehrung der eosinophilen Zellen, während in 27,7 Proz. die Eosinophilen fehlten. Weiter konnten wir noch in 5 Fällen = 27,7 Proz. eine Linksverschiebung des weißen Blutbildes beobachten.

Zum Schluß der statistischen Zusammenfassung möchten wir betonen, daß wir heutzutage in der Lage sind, bei der Diagnose der perniziösen Anämie nicht den Wert des Blutbefundes zu überschätzen, wie das von *Ehrlich* und seinen Vorgängern *Eich-*

1) Zit. nach *Lepehne*.

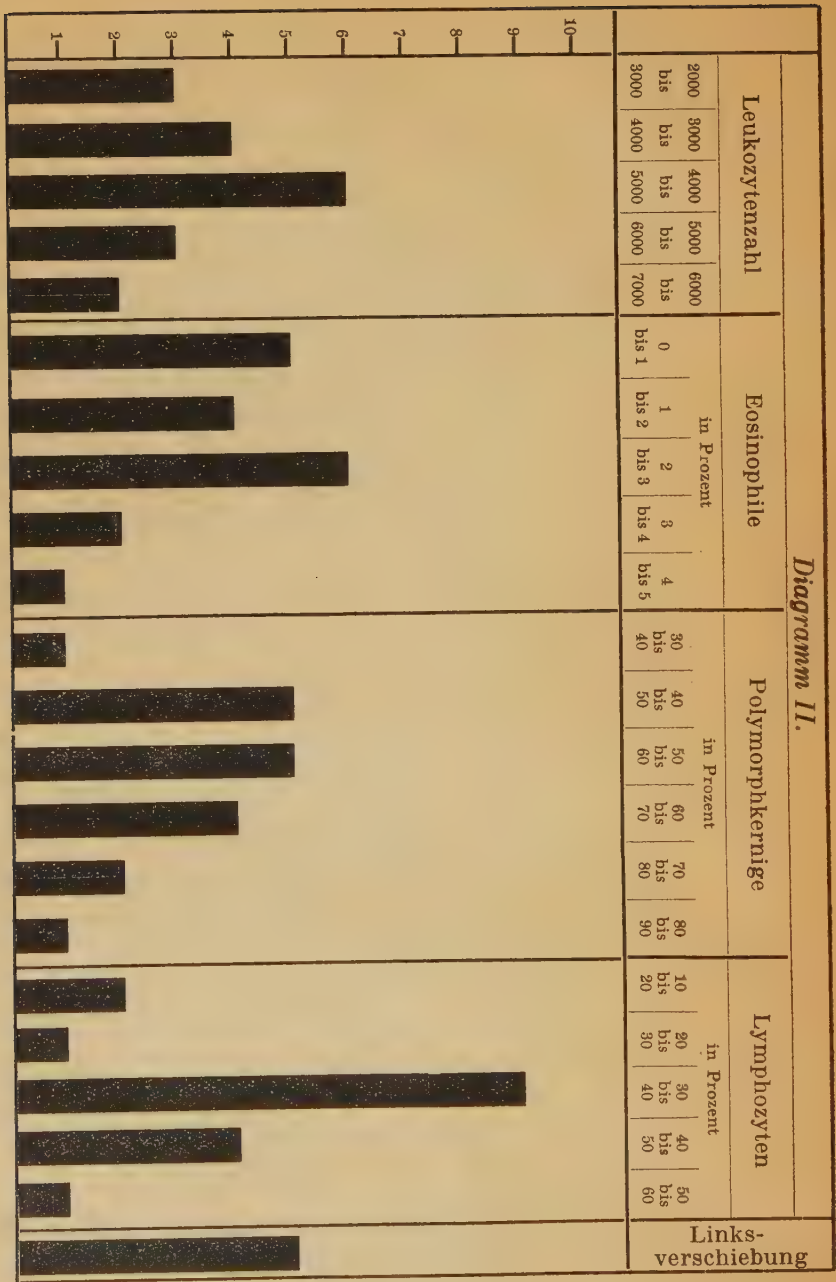
2) Genauere Untersuchungen über dieses Problem befinden sich in der demnächst erscheinenden Arbeit von Dr. Heilmeyer: „Ueber Farbstoffgehalt des Urins und Blutserums“.

Diagramm I.



*) Remissionstadium

Diagramm II.



horst, Immermann, Quincke und später von Naegeli hervor-
gehoben wurde, sondern mit großer Wahrscheinlichkeit kann das
konstante Auftreten einer ganzen Reihe obenerwähnter Symptome
das frühzeitige Erkennen der Krankheit ermöglichen.

Deshalb wird an der hiesigen Klinik neben den bisher üblichen
Blut- und hepatolienalen Komplexen die größte Aufmerksamkeit
dem Verdauungstraktus und den Farbstoffwerten im Urin und
Serum gewidmet.

*

Was die Pathogenese der kryptogenetischen perniziösen Anämie
anbelangt, so gehen die Anschauungen auseinander. In der medi-
zinischen Literatur finden wir immer wieder neue Publikationen,
die sich mit der Aetiologie dieser Krankheit beschäftigen. Diese Auf-
merksamkeit seitens der Klinik ist einmal durch das wissenschaft-
liche Interesse für dieses Problem zu erklären, zweitens aber
durch die große Bedeutung, die eine Klärung dieser Frage für die
Therapie haben würde. Besonders stark traten die Gegensätze der
Anschauungen in den letzten Dezennien hervor. Aber die Aetiologie
bleibt nach wie vor dunkel. Weder die exaktesten klinischen Beob-
achtungen, noch Obduktionsbefunde konnten diese Frage lösen.
Naegeli schrieb dazu: „Mit rein morphologischen Gesichtspunkten
ist auf diesem Gebiet m. E. vorläufig nicht weiter zu kommen“. Und so fordert Seyderhelm mit Recht, „daß nicht nur Fragen
über innersekretorische Beziehungen von Blutkrankheiten und
nicht nur Probleme der Konstitutionslehre berücksichtigt werden
sollen. In noch weitgehendem Maße als bisher muß das experi-
mentelle Studium des blutpathologischen Geschehens bei Tier-
versuchen mit herangezogen werden. Nur biologisches Experi-
mentieren unter Benutzung aller chemischen und physikalischen
Methoden kann hier neue Fortschritte für die Kenntnis der ein-
zelnen Blutkrankheiten zeitigen.“

Es wurden bisher in bezug auf die Pathogenese und Aetiologie
der perniziösen Anämie drei verschiedene Theorien aufgestellt:

- I. Die toxisch-infektiöse Genese;
- II. konstitutionelle Momente und familiäre Disposition;
- III. endokrine Störungen.

Die größte Zahl der Kliniker vertritt den Standpunkt, daß die
Ursache der perniziösen Anämie in toxischen Einwirkungen von
seiten des Darmes zu suchen ist. Silbermann¹⁾ hat zuerst im
Jahre 1886 diese Anschauungen auf eine experimentelle Grund-
lage gestellt, indem er durch Verabreichung von hämolytischen
Mitteln an Tieren eine Hämoglobinämie und später eine schwere

1) Zit. nach Schaumann.

Anämie erzeugte, die in ihrem Verlauf der bei Menschen vorkommenden perniziösen Anämie gliche. 1888 betont, unabhängig von der Silbermannschen Auffassung, *Hunter*¹⁾, das bei der perniziösen Anämie ein erhöhter Zerfall der roten Blutkörperchen stattfindet, der durch Resorption des Giftstoffes vom Darm aus verursacht wird. Seine Annahme stützt *Hunter* auf regelmäßige entzündliche Veränderungen des Intestinaltrakts einerseits und andererseits auf die Siderosis der Leber und Milz. Auch *Grawitz*¹⁾ hat sich, wie *Hunter*, einmal wegen der klinischen Erscheinungen und dann auch wegen des anatomischen Befundes für die enterogene Theorie ausgesprochen. Und die nordischen Autoren, vor allem *Schaumann*, *Tallquist* und *Knud Faber* gewannen auf Grund der Feststellung der Identität der Botriocephalusanämie mit perniziöser Anämie die Ueberzeugung, daß die Toxine, die die perniziöse Anämie hervorrufen, intestinalen Ursprung haben müssen²⁾, Besonders große Verdienste erwarb sich *Seyderhelm* auf diesem Gebiet. Er bemühte sich auf Grund von ausgedehnten Versuchen, die enterogene Genese der Toxine darzustellen. Zuerst erzeugte er aus der im Pferdemagen schmarotzenden sogenannten *Gastrophilus*larve einen Extrakt, der anämisierend wirkte und eine Anämie vom Charakter der Perniziosa hervorrief. Er untersuchte weiter die Fäzes von Patienten, die an der Biermerschen Anämie erkrankt waren und erzeugte daraus einen Extrakt, der bei Tieren (Kaninchen) ein ähnliches Krankheitsbild bewirkte und im Vergleich der Fäzes von perniziöser Anämie mit den von Gesunden stellte sich heraus, daß dies gleich wirkte.

Seyderhelm konnte die aus den Fäzes gewonnenen Giftstoffe auf Darmbakterien zurückführen. Dabei zeigte er, daß die Wirkung der Darmbakteriengifte nicht ein Reiz von artfremdem Eiweiß ist, sondern eine Wirkung von Toxinen, die von pathogenen Bakterien (*Bakt. Coli* und *Typhi*) produziert wird. Seine weiteren Untersuchungen über den Bakteriengehalt des Dünndarms zeigten, daß bei perniziöser Anämie schon im Dünndarm eine üppige Flora von Bakterien aufzufinden ist, die sonst nur im Dickdarm nachzuweisen ist. *Seyderhelm* glaubt, daß durch eine primäre Störung der Magenfunktion im Sinne schlechter Saftabsonderung und Salzsäuremangel die Bedingung für eine Veränderung der Bakterienverhältnisse im Dünndarm geschaffen werden und daß dies zur Toxikose führt, die in ihrem Verlauf den Symptomenkomplex der perniziösen Anämie erzeugt. Zur Unterstützung

1) Zit. nach *Schaumann*.

2) Zit. nach *Seyderhelm*.

seiner Auffassung legte *Seyderhelm* im Bereich des Colons aszendens, an der Mündung von der Bauhinischen Klappe, einen Anus praeternaturalis an und stellte fest, daß die Ueberwucherung des Dünndarms mit den Bakt. Coli u. a. giftproduzierende Bakterien verschwanden, wodurch eine bedeutende Besserung des Zustandes erzielt wurde. Das gab ihm die Möglichkeit anzunehmen, daß die Giftquelle im Bereiche des Dünndarms liegen muß. Eine veränderte Bakterienflora im Dünndarm und Duodenum wurde von mehreren Autoren (*Bogendorf, Hofert, Buchholtz* u. a.) beobachtet.

Auch *Julich* hat in der letzten Zeit bedeutungsvolle Experimente auf diesem Gebiete gemacht und kam zu der Ueberzeugung, daß das Vorkommen von Colibazillen in dem oberen Darmabschnitt nicht pathognomonisch für perniziöse Anämie sei. Er fand, daß die Veränderung der Darmflora auch bei anderen Krankheiten vorkommen könne. Dagegen glaubt er, daß das Fehlen von Colibazillen gegen das Vorliegen von perniziöser Anämie spricht.

Die Wirkung der perniziösen Gifte von *Seyderhelm* im Sinne der Erzeugung von reiner perniziöser Anämie ist von manchen Autoren bestritten worden. So berichten z. B. *Moses* und *Warschauer* über Untersuchungen mit Fäzes und Mesenterialdrüsenextrakt und bestätigen eine anämisierende Wirkung desselben. Sie konnten aber nicht die Spezifität des Giftes für perniziöse Anämie nachweisen. Auch über die Wirkung des Perniziosagiftes gehen die Meinungen auseinander. Es herrschen heute drei Auffassungen: Erstens die von *Ehrlich, Naegeli, Hirschfeld* u. a., welche den Standpunkt vertreten, daß die Erkrankung des Knochenmarkes das wesentliche darstellen, weil das Toxin, das zur perniziösen Anämie führt, ein spezifisches Knochengift ist und primär das Knochenmark schädigt. Die Folge davon ist eine Knochenmarkinsuffizienz, wodurch der Rückschlag des Blutes ins „Embyonale“ hervorgerufen wird (*May*).

Bettmann, Tallquist und *Schaumann* glauben, daß das Blutgift gleichzeitig auch auf das zirkulierende Erythrozyten- und auf das Knochenmark wirkt, wobei in ersterem Falle das Toxin hämolytisch wirkt und im zweiten Falle wie ein plastischer Reiz und regt das insuffiziente Organ zu lebhafter Tätigkeit an ¹⁾. Die dritte Anschauung wird von *Morawitz, Eppinger* und von *Norden* vertreten. Sie behaupten, daß primär rote Blutkörperchen in der Blutbahn zerstört werden und durch den anämisierenden Einfluß eine Reizung des Knochenmarkes ausgelöst wird, was zur erhöhten Blutbildung und Bildung der embryonalen Formen führt. Diese Anschauung stützt sich besonders auf die Beobachtung des

1) Zit. nach *Schaumann*.

Blutbefundes: die goldgelbe Farbe des Serums, d. h. die starke Erhöhung des Bilirubinspiegels urobilinogen Ausscheidung und die erhöhten Farbstoffwerte im Harn. Eine besondere Rolle bei perniziöser Anämie spielen Leber und Milz durch den Abbau von roten Blutkörperchen, wie schon *Eppinger* und *Dekastello* betont haben. Vor allem hält *Eppinger* eine Hypersplenie, vermehrte Tätigkeit der Milz für das wesentliche bei der Entstehung der Perniziosa. Sie schlagen deshalb die Extirpation der Milz als ursächliche Therapie vor. Jedoch haben heute mehrere Autoren (*Herxheimer*, *Minkowski*) ¹⁾ diese Anschauung aufgegeben. Im Gegensatz zu der Hypothese von der primären Wirkung des Blutgiftes vertreten *Bloch*, *Martius*, *Weinberg*, *Neuburger*, *Seyderhelm* u. a. die Ansicht, daß die Gifte nur die auslösende Ursache darstellen, während die Hauptursache in der ererbten oder erworbenen Disposition: „asthenische Beschaffenheit“ des Knochenmarkes liegt, und zwar produziert das asthenische Knochenmark Zellen, die eine mangelhaftere Widerstandsfähigkeit gegen bestimmte Schädlichkeiten besitzen.

Martius und *Weinberg* betonen das familiäre Auftreten der perniziösen Anämie und stützen ihren Standpunkt auf den Beweis, daß Achylia gastrica bei mehreren Familienangehörigen der Perniziosakranken auftritt. Aber hier macht *Neuburger* auf falsche Voraussetzungen mancher Autoren aufmerksam, indem er behauptet, daß die Annahme von *Martius* und *Weinberg* sich nur auf das Befragen der Patienten stützt und nicht auf die eigene Beobachtung der Familienangehörigen. Den soeben genannten Auffassungen von *Martius* und *Weinberg* stimmt *Tscherning* bei, indem er glaubt, daß neben der häufigeren sporadischen Form der echten perniziösen Anämie es auch eine familiäre konstitutionelle gibt.

Was die Auffassung über die endokrine Störung betrifft, so versucht *Stephan* dieselbe in den Vordergrund der perniziösen Anämie zu stellen und sagt: „Das Hormondefizit der Nebennierenrinde im intermediären Stoffwechsel führt zur Funktionserhöhung des retikulo-endothelialen Zellapparates und damit zu einem hochgradig gesteigerten Blutabbau, dem das an sich insuffiziente Knochenmark durch den Rückschlag in den embryonalen funktionellen hochwertigen Blutbildungstyp begegnet. Resultante ist eine dem Grad der Rindeninsuffizienz direkt proportionale Anämie von scharf charakterisierbarer morphologischer Struktur. Sie ist klinisch führendes Symptom, aber nicht die Krankheit an sich.“ *Holler* will noch einen Zusammenhang

1) Zit. nach Hartmann.

zwischen Hypothyreose und perniziöser Anämie feststellen. Als Gegner dieser Auffassung tritt *Morawitz* hervor, indem er meint, daß sich diese Anschauungen auf nicht nachzuprüfende und vieldeutige Versuche stützen.

Wenn wir die hier angegebenen Auffassungen einer kritischen Betrachtung unterziehen, kommen wir zu dem Schluß, daß die Auffassung von *Seyderhelm* über die bakterielle Noxe als Ursache der perniziösen Anämie den tatsächlichen Verhältnissen am nächsten kommt. Wahrscheinlich sind es nicht bloß Bakt. Coli und dergleichen Bakterien, die eine wesentliche Rolle in der Aetiologie der perniziösen Anämie spielen, sondern auch andere Bakterien, die in die Blutbahn gelangen und einen auslösenden Faktor darstellen.

Dabei darf aber die Bedeutung der endogenen Momente — endokrine Störung und Disposition — nicht vernachlässigt werden.

In der Frage der Giftwirkung scheint uns die Stellung von *Morawitz* und seiner Anhänger am einleuchtendsten, weil dadurch nicht bloß das überstürzte Hinauswerfen von unreifen Formen aus dem Knochenmark, sondern auch die anderen klinischen Symptome, wie der vermehrte Bilirubingehalt des Serums, die Milz- und Lebervergrößerung u. a. erklärt wird.

*

Nachdem wir die statistische Uebersicht der angegebenen Fälle und die Pathogenese geschildert haben, möchten wir zu der Therapie bei der perniziösen Anämie übergehen.

Ein völliger Erfolg wurde mit keiner Art der Therapie bei kryptogenetischer Anämie bisher erzielt. Jede wirksame Therapie kann zu einem bescheidenen Erfolg, d. h. zur vorübergehenden Besserung (Remission) führen. Wenn auch die Remissionen spontan entstehen können, so muß man doch auf die Therapie sehr großen Wert legen, jedoch unter Voraussicht, jedes Mittel kritisch zu verwerten, denn mit der Therapie kann man eine Beschleunigung und Begünstigung des Auftretens der Remission und eine Verlängerung der Lebensdauer sowie die notwendige Verstärkung der Reaktionskraft des Organismus gegen die unbekannte Noxe, welche zu der perniziösen Anämie führt, erzielen. Ausgehend von diesem Standpunkt wurde an der Medizinischen Klinik Jena die Behandlung der perniziösen Anämie in folgender Weise geführt.

Zuerst wurden allgemeine Maßnahmen verordnet. Hier kommen insbesondere die Bekämpfung der Appetitlosigkeit, der gastrischen Erscheinungen in Betracht. Ferner wird noch großer Wert auf die Ernährung der Patienten gelegt.

Hand in Hand mit dieser Therapie wurde zunächst die Entfernung von allen Schädlichkeiten bzw. aller infektiösen Herde versucht. Dementsprechend wurden zuerst kariöse Zähne extrahiert. Mehrere Kliniker, vom Standpunkt der enterogenen Genese der perniziösen Anämie ausgehend, haben die Beseitigung der Toxine, die durch Darmresorption zur perniziösen Anämie führen, angestrebt. Dazu wurden die durch *Sandoz*, *Grawitz* und *Hunter* zuerst empfohlenen Magen-Darmspülungen ausgeführt¹⁾. *Strümpel*²⁾ empfiehlt zu diesem Zweck Carboanimalis zu verwenden, welches auch in unserer Klinik in Form von Tabletten verabreicht wird, wodurch die Mikroorganismen und die kolloiden Bakteriengifte festgebunden werden. Weiterhin wurde hauptsächlich mit Arsen behandelt. Das Arsen wurde schon im Jahre 1874 von *Byrom Bramwell* als therapeutisches Mittel eingeführt und bald darauf fand es große Anwendung in der Behandlung der perniziösen Anämie. Mit der Entdeckung des Salvarsans durch *Ehrlich* und mit der Einführung desselben zur Behandlung der perniziösen Anämie erwarb sich Arsen eine der bedeutendsten Stellen in der Therapie dieser Krankheit. Die hervorragende Wirkung des Arsens wurde von den meisten Autoren bestätigt, aber man konnte sich nicht einig werden über die Form und Dosierung desselben. So wurde z. B. die Einführung des Salvarsan zur Behandlung der perniziösen Anämie durch *Bramwell* von einem Teil der Kliniker (*Minkowski*, *Fuchs*, *Lampe*) ohne weiteres angenommen und die Erzielung der großen Erfolge bestätigt, während der andere Teil der Kliniker (*Rumpel*, *Leede*, *Brusch*, *Winterfeld* u. a.) sich dieser Therapie gegenüber ablehnend verhielten.

Was die Dosierung anbetrifft, so hat *Naegeli* kleine Dosen in Form von Arsazetin angewandt, dagegen schlägt *Neißer* eine ganz entgegengesetzte Richtung ein. Er gab große Dosen in Form von Tabletten (5 mg) per os (sog. Arsenstoß). Diese letztere *Neißersche* Modifikation wurde an der hiesigen Klinik aufgenommen. Es wurde im allgemeinen folgendermaßen vorgegangen: Im Beginn der Behandlung wurden zuerst 25 mg, dann 40 bzw. 50 mg gegeben, dann wird mit steigenden Proportionen (je 25 mg pro die) bis zu 75, 100 und 150 mg pro die gereicht. Unter dauernder Kontrolle des Blutbildes wurden die Arsengaben so lange fortgesetzt, bis man den Erfolg (Steigerung der Hgb.-Prozente Erythrozyten- und Leukozytenzahl) erzielte, dann wird die Arsentherapie abgesetzt. Wenn sich das Blutbild nicht bessert oder zu senken droht, wird ein neuer Arsenstoß verabreicht, um endgültig das

1) Zit. nach Morawitz.

2) Zit. nach Semkoff.

Resultat zu erreichen. Es werden nicht bloß die Remissionen dadurch erzielt, sondern das Rezidiv wird weit hinausgeschoben. Die Indikation zu dieser Therapie wird gegeben, wenn der Patient nicht sehr schwer in seinem Allgemeinzustand beeinträchtigt ist, und wenn die nervösen Erscheinungen nicht im Vordergrund stehen. Die Verabreichung von großen Arsendosen wurde noch mit der Thyreodindmenge (0,1 g pro die) vereinigt, um die Entstehung der Oedeme, welche durch Arsen hervorgerufen werden könnten, zu verhindern. Es wurden an der hiesigen Klinik 10 Fälle behandelt. Die Wirkung dieser Therapie auf die Krankheit und ihren Verlauf zeigte sich in folgender Weise: In den ersten 7 Fällen wird der Arsenstoß gut vertragen, es treten weder subjektive noch objektive Nebenwirkungen auf, wie z. B. Erbrechen und Durchfälle, die man als Intoxikationserscheinungen deuten kann. Der Zustand wurde weitgehend gebessert. Das Blutbild zeigte eine bedeutende Veränderung.

So z. B. im Fall G. S., dessen Blutbefund ein Anstieg der Hgb.-Proz. 40—60, Erythro. Mil. 1,632 und Leukoz. 4000—4800 innerhalb von 6 Wochen zeigt.

Fall Sach... Blutbefund bei der Aufnahme Hgb. 40 Proz. Erythro. 1,2 Mil. F. I. 1,6, Leukozyt. 8,400. Nach einer dreiwöchentlichen Behandlung ist der Blutbefund 80 Proz., Hgb. 2,8 Mil. Erythro. F. I. 1,5 und Leukozyt. 4000. Drei Monate später war der subjektive und objektive Befund noch nicht verändert. Blutbild: Hgb. 80 Proz. Erythro. 3,5 Mil. F. I. 1,1 und Leukozyt. 11,600.

Fall Scha... Der Aufnahmebefund: Hgb. 55 Proz. Erythro. 1,59 Mil. F. I. 1,2 und Leukoz. 5,600. Steigt innerhalb 5 Wochen auf 85 Proz. Hgb., 2,6 Mil. Erythro. 1,6 F. I. und 10,200 Leukoz. 5 Monate später suchte Patient wieder die Klinik mit einem neuen Rezidiv auf.

Fall Schm... Von Hgb. 30 Proz., Erythro. 1,1 Mil. F. I. 1,4 und Leukoz. 4,400. Innerhalb 2 Monaten stiegen Hgb. auf 105 Proz., Erythro. 4,1 Mil. und Leukoz. 4,500.

Fall Weg... Innerhalb von 2 Monaten von Hgb. 30 Proz. Erythro. 1,1 Mil. F. I. 1,3 und Leukoz. 3,200, Anstieg auf Hgb. 95 Proz. Erythro. 3 Mil. F. I. 1,56 und Leukozyt. 5000.

Fall Kop... Der Patient fühlte sich zuerst elend, hatte hohe Temperatur und starkes Erbrechen, aber bei weiterer Verabreichung von Arsen besserte sich der Zustand vollkommen und das Blutbild zeigt den Anstieg innerhalb $4\frac{1}{2}$ Monate. Hgb. von 22—58 Proz., Erythro. von 1,2—2,4 Mil. und Leukoz. von 2,100—3,300.

In 2 Fällen konnte man mittels Arsenotherapie einen Erfolg bloß auf kurze Zeit erzielen. So z. B. verbesserte sich nach dem Arsenstoß im Fall *Schm... El...* der Zustand des Patienten innerhalb einen Monats und der Blutbefund erwies einen Anstieg des Hgb. von 80 Proz. auf 100 Proz., der Erythro. von 2—3,8 Mil. und Leukoz. von 5,000 bis 11,800. 3 Wochen später traten Blasen-Mastdarmstörungen auf und

die Erythroz. gingen auf 3 Mil. herunter, die Hgb.-Kurve blieb unverändert. Dann hat man Eigenblutbehandlung eingeleitet, wodurch die Beschwerden verschwanden und die Erythroz. auf 3,8 Mil. anstiegen.

Im Falle Schm... Marg..., unter einer Arsenstoßtherapie fanden wir einen Anstieg des Hgb. von 40—80 Proz. Erythroz. von 1,3 zu 3,4 Mil. Leukozyt. von 3,200 zu 4,800, nach 2 Monaten. 4½ Monate später suchte der Patient wieder die Klinik mit neuem Rezidiv auf, indem das Hgb. 20 Proz., Erythroz. 1 Mil. und Leukoz. 6,000. Nach zehntägiger Eigenblutbehandlung konnte man einen Anstieg des Hgb. bis 45 Proz., Erythroz. bis 1,9 Mil und Leukoz. bis 5,800 feststellen. Bei der weiteren Arsenverabreichung wurde der Erfolg weitgehend verbessert, indem das Hgb. stieg bis zu 83 Proz. und Erythroz. 4,4 Mil.

In 4 weiteren Fällen ist die Arsentherapie erfolglos geblieben, dabei sind 2 ad Exitum gekommen. (Außer perniziöser Anämie litt der eine der beiden Fälle an Lues mit einer Aortitis luica.)

In einem anderen *Fall Arn...* konnte man zuerst einen Erfolg innerhalb 3 Wochen erzielen, indem sich der Zustand des Patienten verbesserte und der Blutbefund zeigt den Anstieg von Hgb. 68—95 Proz., von Erythroz. 2,2—4,1 Mil. und von Leukoz. 4000—5,500. 5½ Monate später kam der Patient in die Klinik mit vollentwickeltem Rezidiv: Mattigkeit, Durchfälle. Hgb. 45 Proz. Erythroz. 1,64 Mil. Leukoz. 7000 und in Abstrich Megaloblasten, Poikylozytose, Polykromasie und Anisozytose. Durch sechswöchentliche Arsenstoßverabreichung konnte man nur einen sehr kleinen Erfolg erzielen, indem Hgb. auf 55 Proz. und Erythroz. auf 1,6 Mil. anstiegen. Es wurde dann eine kombinierte Behandlung eingeleitet, und zwar: Arsenstoß mit Eigenblutinjektion. Aber dadurch wurden nur geringe Erfolge im Blutbefund festgestellt. So zeigte er: Hgb. 60 Proz. Erythroz. 2,1 Mil. Die allgemeinen Krankheitserscheinungen und das gelbliche Hautkolorit verschwanden. Im Anschluß an diese Behandlung versuchte man wieder bloß mit Arsenstoß die Besserung des Zustandes und des Blutbildes zu erzielen. Die Remission blieb aber aus und daher wandte man sich der Leberdiät zu. Es wurde hier diese Therapie nach den Vorschriften von *Murphy* und *Minot* eingeleitet. So wurde proteinreiche, eisenreiche, fettarme Diät und sehr reichlich frisches Gemüse gegeben. Diese Behandlung wurde in Kombination mit bestrahlten Ergosterin-Vigantol fortgesetzt, wodurch ein hervorragender Erfolg erzielt wurde. Man konnte einen Anstieg der Erythrozyten von 2,2 zu 3,2 Mil. und Hgb. von 48 zu 75 Proz. innerhalb von 2 Wochen beobachten. (Die Behandlung ist noch nicht abgeschlossen.)

Ein weiteres Beispiel s. Fall Zor...

Bei zusammenfassenden Resultaten können wir feststellen, daß innerhalb von 3 Wochen zu 4½ Monaten bei 63 Proz. der mit Arsenstoß behandelnden Fälle ein völliger Erfolg erzielt wurde, wenn auch in manchen Fällen bei Beginn der Verabreichung von Arsen in großen Dosen eine Verschlechterung des Zustandes eintrat.

Vier dieser Fälle konnten wir auch während der Remission beob-

achten, dabei stellte sich heraus, daß in einem Falle Remission 3 Wochen, in 3 anderen Fällen 2, 3 und 5 Monate dauerte.

Auch in anderen Kliniken hat der Arsenstoß nach *Neißer* sehr großen Anklang gefunden. *Kulcke* berichtet über 5 Fälle von perniziöser Anämie, die mit Arsenstoß behandelt wurden, genau nach der Vorschrift von *Neißer*, ohne daß Intoxikationserscheinungen eintreten. In 2 Fällen kam es zur wesentlichen Besserung, während in 3 anderen Fällen die *Neißersche* Therapie versagte, bei welchen auch andere Mittel keine Remission erzielen konnten. *Gottschalk* (Königsberg) berichtet über 10 Fälle, die mit den *Neißerschen* großen Arsendosen behandelt wurden, indem bei dem ersterem Stoß die größte Menge 150 mg pro die erreicht wurde und setzte weiter diese Dosen fort bis zur Steigerung der Hgb.-Kurve. Dadurch wurde bei 4 Fällen bedeutende Besserung mit drei- und viermonatigen Remissionen erzielt und in 3 Fällen in Kombination mit Blutinjektion wurde der Zustand auch wesentlich gebessert. In 3 Fällen blieb der Arsenstoß erfolglos und die Patienten kamen ad Exitum. *Hirsch* hat 4 Fälle beobachtet, die mit Arsenstoß behandelt wurden. Darunter konnte man in 2 Fällen einen dauernden Erfolg erzielen, bei 2 weiteren Fällen war der Erfolg nicht so deutlich.

Streibel beobachtete 7 Fälle, unter welchem bloß bei einem ein bedeutender Erfolg erzielt wurde, in den 6 übrigen wurde der Zustand wenig beeinflusst. *Streibel* führte das auf die Verschiedenheit der Pathogenese der perniziösen Anämie in seinen Fällen zurück.

Stühmer beobachtete 3 Fälle, bei welchem Arsen schädlich gewirkt hatte.

Auch *Klemperer* und *Wohlrath* konnten nicht großen Erfolg mit Arsenstoß erzielen, indem diese Gaben zu heftigem Erbrechen führten.

Minkowski hat im Anschluß an die *Neißersche* Arsenstoßtherapie Arsenpolyneuritis beobachtet.

Nach zusammenfassenden Resultaten der hiesigen und anderen Kliniken kommen wir zur Ueberzeugung, daß bei richtiger Indikationsstellung der Arsenstoß in der Behandlung der perniziösen Anämie eine große Bedeutung hat. Um die Bedeutung des Arsenstoßes zu verstehen, muß man versuchen, sich seine Wirkung klarzumachen. Der Arsenstoß wirkt nicht nur wie ein plastischer Reiz auf den erythropoetischen Apparat, sondern *Neißer* wie auch andere Kliniker glauben, daß die großen Arsendosen in den Intestinaltraktus gegen die abgearteten Darmbakterien und deren hämolytischen Gifte, die im Magen-Darmkanal oder im Pfortaderkreislauf vorhanden sind, wirken.

Im letzten halben Jahre spielt die Eigenblutbehandlung, die zuerst hier angewandt wurde, eine hervorragende Rolle. Durch die großen Erfolge, die in dem letzten Jahrzehnt mit Eigenblutbehandlung bzw. Eigenserum in mehreren Zweigen der Medizin, wie z. B. von *Spiethoff* in der Dermatologie und von *Königsfeld* bei den Infektionskrankheiten, erzielt wurden, lenkte unsere Klinik die Aufmerksamkeit auf diese Art der Behandlung. Die Indikation dieser Therapie ist entweder gegeben, wenn im Vordergrund der Krankheit die nervösen Erscheinungen stehen, oder wenn sich der Patient in sehr schlechtem Allgemeinzustand befand und der Blutbefund auf ganz niedere Werte gesunken war, oder auch, wenn der Arsenstoß erfolglos geblieben ist. Es wurden hier 6 Fälle mit Eigenblutinjektion behandelt, die sich durchaus in schwerem Zustand befanden und bei welchen schon andere Behandlungsmöglichkeiten mit geringem oder ohne Erfolg angewendet wurden. Alle diese Fälle haben die Eigenblutinjektion gut vertragen und es sind keine Nebenwirkungen aufgetreten; es wurde eine weitgehende Besserung des subjektiven und objektiven Zustandes erzielt.

Zwei dieser Fälle zeigen ohne jegliche Kombination mit anderen Mitteln, bloß unter Eigenblutbehandlung, sehr günstige Veränderung in ihrem Blutbild.

So im Fall Rei... sehen wir einen Anstieg des Hgb. von 65—100 Proz., Erythroz. 2,8—3,5 Mil. und Verminderung der Leukoz. 7000—6000, und eine wesentliche Besserung bei Vorhandensein von nervösen Erscheinungen.

In 3 anderen Fällen konnte die Besserung des Krankheitsbefundes und Blutbefundes in Kombination mit Arsenstoß erzielt werden.

So im Fall Zor... Der Patient sucht die Klinik mit Hgb. 44 Proz., Erythroz. 1,16 Mil. F. I. 2,0 und Leukoz. 3000 auf. Nach Arsenbehandlung war Hgb. 25 Proz., Erythroz. 0,5 Mil. und Leukoz. 2,800. Es wurde eine Eigenblutbehandlung in Kombination mit geringen Arsendosen (3 mg pro die) eingeleitet, wodurch man in 18 Tagen eine Steigerung des Hgb. auf 67 Proz., Erythroz. 1,62 Mil., Leukoz. 5000 erzielte. 6 Monate später bei Nachuntersuchung befand sich der Patient noch im Remissionsstadium mit Hgb. 80 Proz., aber bald darauf ist ein Rezidiv eingetreten.

Im Fall Schm... Mar... konnte man zuerst innerhalb von 10 Tagen mittels Eigenblutbehandlung einen Anstieg von Hgb. 20 Proz. auf 45 Proz., Erythroz. 1,0—1,9 Mil. erreichen. Weiterhin wurde in Kombination mit Arsentherapie das Hgb. auf 85 Proz., Erythroz. auf 4,4 Mil. und Leukoz. auf 5000 gebracht.

Ein anderes Beispiel zeigt der *Fall Schm... El...*

In dem Fall Arn... ist die Eigenblutinjektion erfolglos geblieben.

In einem anderen *Fall Brat...* wurde die Eigenblutbehandlung abgebrochen, da der Patient sich in einem desparaten Zustand befand. Der Blutbefund verschlechterte sich, Hgb. von 21 zu 18 Proz., Erythroz. von 0,6—0,4 Mil. und Leukozyt. 3,200—3000. Man hat die Eigenbluttransfusion von einem Polyzythämiker mit 300 ccm und nochmals mit 500 ccm ausgeführt. Schon nach kurzer Zeit war der Erfolg überraschend. Subjektiver und objektiver und Blutbefund besserten sich wesentlich, indem das Hgb. von 18—80 Proz. Erythroz. von 0,4—3,0 Mil. anstiegen.

Daraus sehen wir, daß mit Arsenstoß und Eigenblutbehandlung die Therapie der perniziösen Anämie an der hiesigen Klinik noch keineswegs erschöpft ist. Es wurden auch mit anderen Mitteln, wie Bluttransfusion und Leberdiät versucht, die möglichsten Erfolge zu erzielen.

Es ist ziemlich schwer, die Remissionsdauer an unseren Fällen zu verfolgen, da der größte Teil der Patienten nach ihrer Entlassung die Klinik nicht mehr aufsuchten. Diejenigen, welche zum zweiten Male aufgenommen wurden, waren größtenteils in fortgeschrittenem Rezidivstadium.

Die Behandlung der perniziösen Anämie wird in verschiedenen Kliniken auf verschiedenen Wegen vorgenommen. Einen bedeutenden Platz nimmt in dieser Therapie die Bluttransfusion ein, die zuerst von *Quincke* empfohlen und von *Morawitz* in großem Umfang weiter verbreitet wurde.

Eine nicht geringe Rolle spielt die medikamentöse Therapie, bei welcher neben der Arsenmedikation Eisen in kolloidaler Form (*Heinz*) empfohlen wurde. Aber großen Anklang hat sie nicht gefunden.

Schottmüller hat für schwere Stadien der Krankheit auf ein Leberpulver (Hepatopson) hingewiesen, da ein Widerwillen gegen die Leberdiät bei längerer Darreichung entsteht.

Es wird noch Röntgenbestrahlung der Röhrenknochen und Milz, Verabreichung von Knochen- und Milzpräparaten (*Klemperer* und *Hirschfeld*) empfohlen.

Winterfeld empfiehlt die Behandlung der perniziösen Anämie mittels intrakutaner Vakzination der Koliautovakzine. Die empfohlene Proteinkörpertherapie: Caseosan (*Hecht*), Milch (*Faber*) findet jetzt kaum noch eine Anwendung.

Holländer hat Kollargolinjektionen empfohlen, um eine „Blockade“ des hämolytisch wirkenden retikulo-endothelialen Systems anzustreben.

Es wurde auch versucht, die perniziöse Anämie auf chirurgischem Wege zu beeinflussen. *Eppinger* und *Dekastelo* sowie *Klemperer* und *Hirschfeld* schlugen die Milzextirpation vor.

Andererseits haben *Walterhöfer* und *Schramm* versucht, den therapeutischen Effekt mit der Entmarkung der Röhrenknochen zu erzielen. Und *Seyderhelm* schaltet den Dickdarm als Quelle der Gifte mittels *Anus praeternaturalis* aus und glaubt, gute Erfolge damit erreicht zu haben.

Dieser Ueberblick läßt uns leider ein abschließendes Urteil über die eine oder die andere Art der Therapie der perniziösen Anämie zurzeit nicht fällen.

Aber die fortschreitende Entwicklung auf diesem Gebiete der Medizin hat dazu beigetragen, daß wir in der Gegenwart nicht so machtlos der perniziösen Anämie gegenüberstehen, wie es vor kurzem noch der Fall war, wenn auch diese Krankheit sich noch nicht vollständig heilen läßt ¹⁾.

1) Die Arbeit hat ihren Abschluß leider zu einer Zeit finden müssen, in der die von *Minot* und *Murphi* inaugurierte Leberbehandlung der perniziösen Anämie erst ihren Einzug in die deutschen Kliniken hielt. Hätte ich sie auf die Fälle seit 1. Oktober 1927 mit ausgedehnt, so würde das Ergebnis dieser Statistik ein viel glänzenderes geworden sein. Vielleicht entbehrt es aber nicht des Reizes, zu sehen, wie weit man es mit der spezifischen Therapie gebracht hatte, kurz ehe die Lebertherapie aufgenommen wurde.

An dieser Stelle erlaube ich mir noch, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. *W. Veil*, für die freundliche Ueberlassung des Themas sowie für die liebenswürdige Förderung meiner Arbeit meinen herzlichsten Dank zum Ausdruck zu bringen.

Auch Herrn Oberarzt Dr. *Weiß* spreche ich für die freundliche Unterstützung meinen verbindlichsten Dank aus.

Literatur-Verzeichnis

- Alder*: Schweiz. med. Wochenschr., Nr. 7, 1922.
van der Bergh, H.: Zit. nach Naegeli u. Lepehne.
Biberfeld, N.: Dtsch. med. Wochenschr., Nr. 50, S. 2124, 1927.
Birch-Hirschfeld: Ueber schwere anämische Zustände. Kongreß f. inn. Med. 1910.
Bloch, E.: Dtsch. Arch. f. klin. Med., Nr. 77, S. 277, 1903.
Bogendorf u. Buchholz: Dtsch. Arch. f. klin. Med., Nr. 12, S. 318, 1926.
Bramwell, Byrom: Brit. med. Journ., S. 1093, 1913.
Caar, J.: The American Journ. of the med. sciences, p. 737, 1920.
Curschmann: Münch. med. Wochenschr., Nr. 6, 1921.
Ders.: Therapie d. Gegenw., S. 241, 1921.
Dekastello: Dtsch. med. Wochenschr., S. 639, 1914.
Denecke u. Bingel: Münch. med. Wochenschr., Nr. 16, S. 669, 1927.
Ehrenreich: Lantz, Sahli, Seiler und Ehrmann. Zit. nach Heilmeyer.
Ehrlich u. Lazarus: Spez. Pathol. u. Therapie, R. Nothnagel. Bd. 8, Teil 1, Heft 2. Wien 1900.
Eppinger: Die hepatolinealen Erkrankungen.
Fuchs: Die Behandlung der perniziösen Anämie mit Salvarsan. Inaug.-Diss. Breslau 1919.
Friedrich, G.: Ueber die Häufigkeit und Zunahme der perniziösen Anämie. Inaug.-Diss. München 1923/24.
Gottschalk: Münch. med. Wochenschr., Nr. 7, S. 257, 1925.
Hartmann: Dtsch. med. Wochenschr., Nr. 25, S. 1038, 1920.
Heilmeyer: Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 148, Nr. 5/6, S. 273, 1925.
Hirsch: Therap. d. Gegenw., S. 416, 1923.
Holler: Wien. klin. Wochenschr., S. 673, 1924.
Hirtel: Beiheft z. Med. Klinik 1911, d. prog. pern. Anämie.
Jülich: Med. Klinik, Nr. 42, S. 1570, 1925.
Klemperer: Therapie d. Gegenw., S. 273, 1922.
Königsfeld: Münch. med. Wochenschr., S. 253, 1915.
Kütner, Gerta: Arch. f. Verdauungskrankheiten, Bd. 37, S. 510, 1926.
Kulcke: Münch. med. Wochenschr., Nr. 25, S. 801, 1923.
Lepehne: Funktionsprüfung innerer Organe, S. 82, 1924.
Lewin u. Laad: Bull. of John Hopkins Hosp., Vol. 32, p. 254, 1921.
May: Münch. med. Wochenschr., Nr. 24, S. 769, 1924.
Makarow: Beiträge zur pern. Anämie. Inaug.-Diss. Jena 1912.
Minkowski: Zit. nach Steinbrück.
Martius: Med. Klinik, Nr. 24, S. 769, 1924.
Morawitz u. Denecke: Blut u. Blutkrankheiten, Mohr-Staehelin, Bd. 4, Teil 1, S. 98.

- Morawitz*: Münch. med. Wochenschr., Nr. 15, S. 557, 1922.
Ders.: Münch. med. Wochenschr., Nr. 17, S. 673, 1922.
Moses u. Warschauer: Klin. Wochenschr., S. 589 u. 1028, 1923.
Murphy u. Minot: Zit. nach Biberfeld.
Naegeli: Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik, 1923.
Neißer: Therapie d. Gegenw., S. 201, 1922.
Neumann: Ueber progress. perniz. Anämie m. Berücksichtig. v. 30 Sek-
tionsfällen a. d. path.-anat. Institut z. Leipzig; aus den Jahren 1889
bis 1899. Inaug.-Diss. Leipzig 1901.
Neuburger: Dtsch. med. Wochenschr., S. 1557, 1925.
v. Norden: Zit. nach Morawitz.
Reich: Ueber progr. perniz. Anämie. Inaug.-Diss. Bonn 1878.
Rhode: Münch. med. Wochenschr., Nr. 27, 1925.
Rumpel: Dtsch. med. Wochenschr., Nr. 49, S. 2237, 1910.
Schaumann: Die perniz. Anämie im Lichte d. modernen Gifthypothesen.
In: Volkmann, Samml. kl. Vorträge, Nr. 287, S. 231, 1900.
v. Schilling: Dtsch. Med., Nr. 8, S. 345, 1927.
Schmidt, W.: Zeitschr. f. klin. Med., Nr. 106, S. 337, 1927.
Semkoff: Perniz. Anämie u. Behandlung. Inaug.-Diss. Leipzig 1924.
Seyderhelm: Die Patholog. d. perniz. Anämie, 1922.
Ders.: Klin. Wochenschr., Nr. 22, 1923.
Ders.: Klin. Wochenschr., Nr. 14, 1924.
Ders.: Dtsch. med. Wochenschr., S. 827, 1924.
Ders.: Therap. d. Gegenw., S. 241, 1924.
Silbermann: Med. Klin., Nr. 7, 1920.
Spiehoff: Münch. med. Wochenschr., Nr. 47 u. 48, 1916.
Stark u. Sonnefeld: Münch. med. Wochenschr., Nr. 39, S. 1401, 1922.
Steinbrinck: Dtsch. med. Wochenschr., Nr. 44, S. 1824, 1925.
Stephan: Münch. med. Wochenschr., Nr. 10, 1925
Streibel: Therap. d. Gegenw., S. 308, 1923.
Strieck: Med. Klin., S. 44, 1924.
Strümpel: Lehrb. d. Spez. Patholog. u. Therapie, Bd. 2, S. 195, 1926.
Stühmer: Therap. d. Gegenw., S. 39, 1923.
Tallquist: Dtsch. med. Wochenschr., S. 875, 1923.
Ders.: Therap. d. Gegenw., S. 413, 1922.
Thannhäuser u. Andersen: Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 137, 1923.
Tscherning: Dtsch. med. Wochenschr., S. 707, 1925.
Veil: Klin. Woch., Nr. 47, S. 2217, 1927.
Walterhoffer u. Schramm: Arch. f. klin. Chir., Bd. 118, S. 794, 1921.
Weinberg: Münch. med. Wochenschr., Nr. 5, S. 106, 1925.
Ders.: Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 126, S. 447, 1918.
Winterfeld: Therap. d. Gegenw., S. 457, 1922.
Zadeck: Münch. med. Wochenschr., Nr. 42, S. 1346, 1921.
Ders.: Münch. med. Wochenschr., Nr. 39, 1922.

Lebenslauf

Ich bin am 19. Januar 1904 als Sohn des Kaufmanns Rubin Buschansky, und seiner Ehefrau Fruma-Golda, geb. Rumschisky, zu Wilna (Polen) geboren. Dasselbst besuchte ich das Gymnasium (O. R. S. O.) und absolvierte mit dem Zeugnis der Reife im Jahre 1922. Im Sommersemester 1923 trat ich in die Universität Jena ein und legte im Sommersemester 1925 die medizinische Vorprüfung ab. Im September 1928 bestand ich das Doktorexamen.

